

# 亚低温治疗对心脏骤停综合征病人血清 S100b 蛋白及格拉斯哥评分的影响

徐化国<sup>1</sup>, 李来传<sup>2</sup>, 史有奎<sup>2</sup>, 陈京霞<sup>2</sup>, 徐珊珊<sup>2</sup>, 高名同<sup>2</sup>

(1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261042; 2. 潍坊医学院附属医院急诊科, 山东 潍坊 261000)

**摘要:**目的 观察亚低温(MHT)治疗对心脏骤停后综合征(PCAS)病人血清 S100b 蛋白浓度及格拉斯哥(GCS)评分的影响。方法 选取 60 例 PCAS 病人为研究对象,根据就诊时间不同分为观察组(30 例)和对照组(30 例),所有病人都采用针对性常规治疗方案,观察组于病人恢复自主循环(ROSC)后即刻加用 MHT 方案,分别于病人 ROSC 后 T1(0 h)、T2(6 h)、T3(12 h)、T4(第 1 天)、T5(第 3 天)、T6(第 7 天)检测血清 S100b 蛋白浓度并于 T1、T4、T5、T6 时间点对病人进行 GCS 评分。结果 病人 ROSC 后 T1 时,S100b 蛋白浓度组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),T2、T3、T4、T5、T6 各时间点,观察组 S100b 蛋白浓度显著低于对照组( $P < 0.001$ );两组病人在 T1、T4、T5 GCS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),在 T6 时,观察组 GCS 评分明显高于对照组( $P < 0.05$ )。结论 对于 PCAS 病人,MHT 治疗可以降低病人血清 S100b 蛋白浓度,改善 GCS 评分,具有保护脑组织,减轻神经功能损伤的作用,且具有延迟效应。

**关键词:**亚低温治疗;心脏骤停后综合征;S100b 蛋白;格拉斯哥评分

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.027

## Effect of mild hypothermia therapy on serum S100b protein and GCS score for patients with post-cardiac arrest syndrome

XU Huaguo<sup>1</sup>, LI Laichuan<sup>2</sup>, SHI Youkui<sup>2</sup>, CHEN Jingxia<sup>2</sup>, XU Shanshan<sup>2</sup>, GAO Mingtong<sup>2</sup>

(1. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261042, China; 2. Department of Emergency, The Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China)

**Abstract: Objective** To observe the influence of concentration of serum S100b protein and GCS of patients with post-cardiac arrest syndrome (PACS) treated with mild hypothermia (MHT) therapy. **Methods** According to the different time of treatment, 60 cases of PCAS patients were divided into observation group (30 cases) and control group (30 cases). All patients received common treatment. The patients in observation group got restoration of spontaneous circulation (ROSC), MHT treatment was added immediately. After the ROSC, serum S100b protein of patients were detected at the time points of T1 (0 h), T2 (6 h), T3 (12 h), T4 (d1), T5 (d3), T6

通信作者:李来传,男,教授,硕士生导师,研究方向:心肺脑复苏,急性有机磷中毒的抢救,重症脑血管病的诊治,急性心肌梗死的救治, E-mail: wyfyjzk@163.com

[5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会,中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 肝癌射频消融治疗规范的专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(3): 236-238, 244.

[6] 吴洁,杨薇,尹珊珊,等. 超声造影引导射频消融治疗肝转移瘤疗效[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(5): 479-484.

[7] LENCIONI R, CROCETTI L. Image-guided ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2013, 190: 181-194.

[8] 丁建民. 超声造影在肝癌射频消融治疗中的应用[J]. 武警医学院学报, 2011, 20(2): 160-162.

[9] 武金玉,林淑芝,陈敏华,等. 超声造影对射频消融阻断肝癌血供的评价及应用价值[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(11): 907-912.

[10] 陈祺. 实时灰阶超声造影结合超声造影剂 SonoVue 在肝脏局灶性小病灶鉴别诊断中的应用[J]. 安徽医药, 2016, 20(4):

727-729.

[11] 张晓儿,徐明,谢晓燕,等. 采用三维超声造影配准技术快速判断肝癌消融疗效的初步研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2016, 25(6): 502-505.

[12] INOUE T, KUDO M, HATANAKA K, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography to evaluate the post-treatment responses of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic CT[J]. *Oncology*, 2013, 84(Suppl 1): 51-57.

[13] MELONI MF, ANDREANO A, ZIMBARO F, et al. Contrast enhanced ultrasound: Roles in immediate post-procedural and 24-h evaluation of the effectiveness of thermal ablation of liver tumors [J]. *J Ultrasound*, 2012, 15(4): 207-214.

[14] 芦爱霞,谢玉环,邝永培,等. 超声造影在射频消融治疗肝转移瘤疗效评估的价值[J]. 临床医学工程, 2012, 19(3): 330-331.

(收稿日期:2016-10-07,修回日期:2016-11-03)

(d7) respectively and GCS was evaluated at the time points of T1, T4, T5, T6. **Results** After ROSC, at time point of T1, there were no significant differences between these two groups. At time points of T2, T3, T4, T5, T6, serum S100b protein of observation group was lower than control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.001$ ). For time points of T1, T4, T5, the differences of GCS between these two groups were not significant ( $P > 0.05$ ). However, at time point of T6, GCS of observation group was apparently higher than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** To the patient with PCAS, MHT therapy can decrease the level of serum S100b protein and improve GCS, which could protect brain tissue and reduce neurological function damage and also has delayed effect.

**Key words:** Mild hypothermia therapy; Post-cardiac arrest syndrome; S100b protein; GCS score

心脏骤停是公共卫生和临床医学领域中最危机的情况之一,如得不到及时有效地救治,常致病人即刻死亡。最新临床流行病学显示<sup>[1]</sup>,我国心脏性猝死的发生率为每年 41.84/10 万(0.04%)。近年来伴随着医疗设备的快速发展及心肺复苏术(CPR)的不断完善,心脏停搏病人的救治成功率得到了较大提升。据临床流行病学资料显示<sup>[2]</sup>,25%~50%心脏停搏者经 CPR 救治后,可实现心肺复苏,但出院存活率仍然保持在 2%~14%的低水平,在后期随访中约有 40%的病人出现重度神经功能缺损,易导致肢体偏瘫或认知障碍等神经后遗症,其主要原因是顽固且持续性脑损伤。因此心肺复苏后神经功能恢复情况是衡量 CPR 是否成功的关键,脑复苏是心肺复苏的根本目的,也是 CPR 的最高标准<sup>[3]</sup>。近年来,国内外大量研究证明,S100b 蛋白较传统评价脑损伤的方法敏感性、特异性高,而且在继发性脑损伤中扮演着重要角色<sup>[4]</sup>。随着快速床旁检测术(POTC)的发展,S100b 蛋白检测对 CPR 后脑损伤的早期诊断和预后评价的优势更加明显。目前在动物实验和部分临床实验中均证实亚低温(MHT)能减轻心脏骤停后综合征(PCAS)病人神经功能损伤,改善预后<sup>[5-6]</sup>。本研究拟通过检测 MHT 治疗 PCAS 病人血清 S100b 蛋白浓度变化及对格拉斯哥(GCS)评分的影响,探讨 MHT 在心肺脑复苏中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 9 月—2015 年 12 月潍坊医学院附属医院急诊重症监护室收住的 60 例 PCAS 病人为研究对象。其中 2015 年 4 月—2015 年 12 月就诊者 30 例为观察组,2014 年 9 月—2015 年 3 月就诊者 30 例为对照组。对照组采用常规治疗方案,经 CPR 后恢复自主循环(ROSC),已建立气管插管者予以入组;排除严重创伤所致的心脏骤停,既往有严重慢性肝病、肾脏病病史,直肠温度  $< 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,恶性肿瘤终末期及中途放弃抢救者。观察组在常规治疗方案基础上加用 MHT 方案,入组及排除标准同对照组。本研究

经潍坊医学院附属医院医学伦理委员会批准,病人均签署知情同意书。

**1.2 治疗方案** 常规治疗方案包括:重症监护、呼吸循环支持、血流动力学优化、水电解质及酸碱平衡维持、胃肠肝肾功能保护、对症支持及原发病治疗。MHT 方案分为快速诱导、稳定维持、缓慢复温三个阶段:(1)快速诱导阶段:病人确诊 ROSC 后立即予以  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰盐水  $30\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  快速静滴(30~60 min 滴完)并辅以冰毯、冰帽,迅速降温至  $32\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ (肛温);(2)稳定维持阶段:利用 MHT 治疗仪(T1MHT 治疗仪,购自珠海黑马医疗器械有限公司)将  $32\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$  的 MHT 稳定维持 24 h;(3)缓慢复温阶段:24 h 后开始缓慢复温,以平均 4 h 升高  $1\text{ }^{\circ}\text{C}$  的速度复温至  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,避免复温速度过快。

**1.3 观察指标** 两组病人分别于 ROSC 后 T1(0 h)、T2(6 h)、T3(12 h)、T4(第 1 天)、T5(第 3 天)、T6(第 7 天)测血清 S100b 蛋白水平并于 T1、T4、T5、T6 时间点进行 GCS 评分,记录结果。

**1.4 标本采集及检测** 于病人恢复 ROSC 后 T1、T2、T3、T4、T5、T6 时间点采集静脉血 4 mL,经离心后收集血浆,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)测定血清 S100b 蛋白含量(试剂盒采用美国 R&D 公司生产的人 S100b 蛋白试剂盒,购自上海瓦兰生物科技有限公司;检测仪器应用 Bio-rad 酶标仪和自动洗板机,购自第四军医大学)。

**1.5 统计学方法** 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS20.0 统计软件进行处理,并进行方差齐性检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验,组间比较采用独立样本  $t$  检验,血清 S100b 蛋白水平与 GCS 评分的相关性研究采用 Pearson 相关性分析。统计学检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 两组病人年龄、体质量、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组病人各时间点血清 S100b 蛋白的比较** 在 T1 时间点,S100b 蛋白组间比较差异无统计学意

表1 两组病人一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$ 

组别	例数	性别		年龄/岁	体质量/kg
		男	女		
对照组	30	16	14	54.000 ± 6.597	64.600 ± 6.387
观察组	30	18	12	54.433 ± 7.035	65.267 ± 7.085
$t(\chi^2)$ 值		(0.271)		0.246	0.806
$P$ 值		(0.602)		0.383	0.703

义( $P > 0.05$ )。在 T2、T3、T4、T5 时间点,与对照组比较,观察组 S100b 蛋白浓度较低,且 T6 时间点明显降低( $P < 0.001$ ),见表 2。

**2.3 两组病人各时间点 GCS 评分比较** 在 T1、T4、T5 时间点 GCS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但自 T6 时间点,观察组分值高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表3 两组病人各时间点 GCS 评分比较/(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	T1	T4	T5	T6
对照组	30	2.100 ± 0.885	4.833 ± 0.791	6.170 ± 0.791	6.833 ± 0.791
观察组	30	2.433 ± 1.006	4.900 ± 0.759	6.033 ± 0.718	7.367 ± 0.928
$t$ 值		1.363	0.333	0.683	2.395
$P$ 值		0.178	0.740	0.497	0.020

**2.4 观察组各时间点 S100b 蛋白水平与 GCS 评分的相关性** 在 T1、T4、T5、T6 时间点观察组血清 S100b 蛋白水平与 GCS 评分之间存在负相关( $P < 0.05$ ),见表 4。

表4 观察组各时间点 S100b 蛋白水平与 GCS 评分的相关性

项目	T1	T4	T5	T6
相关系数 $r$ 值	-0.874	-0.836	-0.813	-0.518
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

### 3 讨论

准确地判断 CPR 后的脑损伤程度,对评估病人的脑功能及后期的治疗方案有重要意义。目前

主要依靠 CT、磁共振成像(MRI)、连续脑电图(EEG)监测等,但此时病人生命体征不稳定加之生命监护、呼吸机辅助呼吸等,执行上述检查障碍很大,因此检测脑损伤后生化指标具有重要临床价值。S100b 蛋白是分子量为 21KDa 的小分子酸性蛋白,主要存在于星形胶质细胞及雪旺氏细胞中,具有高度的中枢神经系统特异性。心脏骤停后脑组织缺血缺氧,血脑屏障严重破坏,此时存在于星形胶质细胞中的 S100b 蛋白被释放进入血液,导致血浆 S100b 蛋白浓度升高。S100b 蛋白半衰期只有 30 min,峰值约在损伤后 12 h 出现,持续升高意味着脑损伤持续时间长、损伤程度重,同时 S100b 蛋白浓度增高能促进其他炎性因子释放,加重脑损伤,并且即使病人 ROSC,其血浆 S100b 蛋白浓度越高,预后越差<sup>[7-9]</sup>。Mörtberg 等<sup>[10]</sup>通过对 31 例 ROSC 病人采用 MHT 治疗的前瞻性研究证实 S100b 蛋白预测神经功能损伤的敏感性达 87%。

目前,MHT 被临床证实能提高心脏骤停后昏迷病人的生存率,是改善神经功能预后的有效方法<sup>[11-13]</sup>。文献[14]指出“所有在心脏骤停后恢复自主循环的昏迷(即对语言指令缺乏有意义的反应)的成年病人都应采用目标温度管理(TTM),将目标温度选定在 32 ~ 36 °C 之间,并至少维持 24 h。实施 TTM 时考虑到 33 °C 并不优于 36 °C,故临床医生可以从一个较宽的范围内选择目标温度”。本研究中,观察组于 ROSC 后即刻静滴 4 °C 冰盐水 30 mL · kg<sup>-1</sup>,30 ~ 60 min 内滴完,并辅以冰毯、冰帽控制目标温度 32 ~ 34 °C,维持 24 h 后缓慢复温。通过比较不同时间点 S100b 蛋白浓度,结果显示对照组相比在 T2、T3、T4、T5 各时间点上观察组 S100b 蛋白浓度较低,且 T6 时间点明显降低( $P < 0.001$ ),进而验证了 MHT 对 PCAS 病人的脑保护作用。同时比较两组病人 T1、T4、T5、T6 的 GCS 评分,虽然在 T1、T4、T5 时间点两组比较差异无统计学意义,但观察组已显现出神经功能恢复更优的趋势,直到 T6

表2 两组病人各时间点血清 S100b 蛋白水平比较/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	T1	T2	T3	T4	T5	T6
对照组	30	0.098 ± 0.008	0.470 ± 0.027	1.435 ± 0.084	0.992 ± 0.084	0.596 ± 0.021	0.472 ± 0.045
观察组	30	0.096 ± 0.009	0.395 ± 0.019	1.241 ± 0.188	0.736 ± 0.075	0.393 ± 0.007	0.167 ± 0.081
$t$ 值		0.839	12.675	5.144	12.483	50.900	17.979
$P$ 值		0.405	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

时间点,两组差异有统计学意义,这提示 MHT 对神经功能恢复的保护作用具有时间延迟效应。

MHT 治疗期间需严密监测生命体征,定时监测凝血功能、电解质、肝功能、肾功能、血糖、血气分析等,及时发现病情变化。观察组 30 例中 21 例出现寒战,4 例出现肺水肿,经相应治疗均得以改善。电解质紊乱、肺内感染、高血糖、低血压等并发症两组均有不同程度的发生。国内外研究证实,这些并发症在 MHT 治疗组与非 MHT 治疗组间差异无统计学意义,但需严密监测,及时有效处理,严重时应适时终止 MHT 治疗<sup>[15-18]</sup>。

心脏骤停后机体易发生一系列复杂的病理、生理、生化改变,原发性损伤,缺血再灌注损伤,多种细胞因子参与及相互影响以及延迟性能量衰竭都与心肺复苏后病人生存率和脑损伤程度密切相关。由于符合纳入标准的病人较难获得,所以本研究样本量有限且为单因素观察,由于本研究及病人经济条件等多种因素的制约,未对病人生存时间进行进一步检测,不能得出相关生存时间结论,而且 S100b 蛋白检测及 GCS 评分受到温度、代谢紊乱、之前用过的镇静剂和神经阻断剂及其他临床因素的不同影响,需要结合多种检查方法,以做出更为准确的结果预测。

综上所述,MHT 治疗可以降低 PCAS 病人血清 S100b 蛋白水平,改善 GCS 评分,具有保护脑组织、减轻神经功能损伤的作用,且具有延迟效应。

### 参考文献

- [1] 张澍, 华伟, 陈柯萍, 等. 心脏性猝死的预防及我国埋藏式心律转复除颤器应用状况[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2003, 11(4): 173-176.
- [2] WENG Y, SUN S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in adults; mechanism of neuroprotection, phases of hypothermia, and methods of cooling[J]. *Crit Care Clin*, 2012, 28(2): 231-243.
- [3] 范爽, 宋德彪, 李艳辉, 等. 神经元特异性烯醇化酶对心肺复苏后缺血缺氧性脑病的临床意义[J]. 中国急救医学, 2012, 32(7): 603-605.
- [4] JAJA BN, LINGSMA H, SCHWEIZER TA, et al. Prognostic value of premonitory hypertension and neurological status in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pooled analyses of individual patient data in the SAHIT repository[J]. *Journal of Neurosurgery*, 2015, 122(3): 644-652.
- [5] DRAGANCEA I, HORN J, KUIPER M, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33 °C versus 36 °C: Results from a randomised controlled clinical trial[J]. *Resuscitation*, 2015, 93: 164-170.
- [6] FINK EL, CALLAWAY CW, TISHERMAN SA, et al. Winning the cold war: inroads into implementation of mild hypothermia after cardiac arrest in adults from the European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(4): 1199-1202.
- [7] SONG KJ, SHIN SD, ONG ME, et al. Can early serum levels of S100B protein predict the prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2010, 81(3): 337-342.
- [8] WOJTCZAK-SOSKA K, LELONEK M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest[J]. *Cardiol J*, 2010, 17(5): 532-536.
- [9] ASTRAND R, ROMNER B, REINSTRUP P, et al. Comparison between capillary, venous and arterial levels of protein S100B in patients with severe brain pathology[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(6): 1055-1061.
- [10] MÖRTBERG E, ZETTERBERG H, NORDMARK J, et al. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(1): 26-31.
- [11] 李春盛, 龚平. 我国心肺复苏的近 10 年研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(1): 5-8.
- [12] VANDEN ABEELE F, KONDRATSKYI A, DUBOIS C, et al. Complex modulation of the cold receptor TRPM8 by volatile anaesthetics and its role in complications of general anaesthesia[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 19): 4479-4489.
- [13] 宿志宇, 李春盛. 低温疗法在心肺脑复苏中的研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(2): 119-122.
- [14] BHANJI F, DONOHUE AJ, WOLFF MS, et al. Part 14: Education: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care[J]. *Circulation*, 2015, 132(18 Suppl 2): 561-573.
- [15] DALE CM, SINUFF T, MORRISON LJ, et al. Understanding Early Decisions to Withdraw Life-Sustaining Therapy in Cardiac Arrest Survivors. A Qualitative Investigation[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(7): 1115-1122.
- [16] HUNTER BR, O'DONNELL DP, ALLGOOD KL, et al. No benefit to prehospital initiation of therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acad Emerg Med*, 2014, 21(4): 355-364.
- [17] ARRICH J, HOLZER M, HERKNER H, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): CD004128.
- [18] 秦克秀, 王天辰, 张泓. MHT 技术在心脏骤停后综合征脑保护治疗中的应用[J]. 安徽医药, 2013, 17(11): 1970-1972.

(收稿日期: 2016-06-17, 修回日期: 2016-11-07)